

УДК 544.723

## ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА АДсорбЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВ НА ЖЕЛЕЗОКАРБИДНЫХ НАНОЧАСТИЦАХ

А.И. Галанов, Т.А. Юрмазова, В.А. Митькина, Г.Г. Савельев, Н.А. Яворовский

Томский политехнический университет

E-mail: and-galanov@yandex.ru

Установлено, что композиционные железокарбидные наночастицы имеют отрицательный заряд поверхности, значение  $\xi$ -потенциала составляет  $-71$  мВ. Показано на примере противоопухолевых препаратов (доксорубина, гемзара, циклофосфана, фторурацила) и красителей (метиленового голубого, эозина), что наночастицы эффективно сорбируют органические вещества, находящиеся в растворах в катионной форме. Установлено, что процессы адсорбции доксорубина, гемзара и метиленового голубого происходят с образованием прочных хелатных адсорбционных комплексов с участием карбонильных и аминных групп органических катионов и свободных орбиталей  $d$ -подуровня железа.

### Ключевые слова:

Адсорбция, железокарбидные наночастицы,  $\xi$ -потенциал, доксорубин, гемзар, фторурацил, циклофосфан, метиленовый голубой, эозин.

### Key words:

Adsorption, ferried-carbon nanoparticles,  $\xi$ -potential, doxorubicin, gemzar, fluorouracil cyclephosphamide? methylene? eosin.

### Введение

Анализ опубликованных за последние годы работ по синтезу магнитных наночастиц показывает актуальность и практическую значимость этих объектов [1–5]. Адсорбционные процессы с использованием данного типа частиц привлекают внимание исследователей в связи с возможностью их использования в био- и медицинских технологиях [2–5] и в процессах водоочистки [6]. Это, прежде всего, связано с простотой технологии, доступностью аппаратуры, быстротой и экономичностью получения таких частиц как химическими, так и физическими методами. При этом в большинстве исследований внимание уделяется методам синтеза магнитных наночастиц и эффективности сорбционных процессов. Имеются лишь отрывочные сведения о факторах, влияющих на механизм адсорбционного взаимодействия адсорбат-адсорбент [7, 8], в которых отсутствуют сведения о коллоидно-химических свойствах водных суспензий магнитных наночастиц, что является основным фактором, влияющим на процессы адсорбции в водных растворах [9].

В работах [10–12] была показана высокая эффективность электроэрозионных наночастиц в процессах водоочистки и получения эффективных противоопухолевых лекарственных форм [13, 14], сделаны предположения о механизмах адсорбции.

Целью настоящей работы является изучение структурно-морфологических (средний размер, площадь удельной поверхности, состав и структура частиц и функциональных групп на поверхности), сорбционных (степень заполнения поверхности, изотермы) и коллоидно-химических ( $\xi$ -потенциал) характеристик суспензий магнитных наночастиц на примере больших органических молекул, в том числе и некоторых лекарственных препаратов для обоснования предположений о механизмах сорбции.

### Методика эксперимента

Образцы магнитных композиционных носителей были получены с помощью электроискрового диспергирования металлической загрузки в гексане. Методика импульсного диспергирования, схема установки, геометрия реактора подробно описаны в работах [10–12, 15]. Образцы получены при одинаковых электрофизических условиях: энергия импульса  $0,5...1$  Дж, подаваемое напряжение  $500$  В, частота следования импульсов  $400$  Гц, продолжительность импульса —  $15$  мкс. В качестве металлической загрузки применяли обломки стальных стружек, которые были предварительно очищены в растворе разбавленной соляной кислоты. В результате электроэрозии получалась суспензия. Для получения порошков суспензию центрифугировали, осадки высушивали при  $60$  °С и прокаливали при  $150$  °С. Фазовый состав образцов изучали с использованием рентгенофазового анализа (дифрактометр Shimadzu XRD-6000,  $\text{CuK}_\alpha$ -излучение). Дополнительные сведения о фазовом составе образцов их морфологии, распределении частиц по размерам получали с помощью просвечивающей электронной микроскопии (микроскоп ЭМ-125). Площадь удельной поверхности образцов определяли согласно методу тепловой десорбции азота с использованием анализатора удельной поверхности Sorbi-3М.

Значение заряда поверхности ( $\xi$ -потенциал) определяли с использованием метода движущейся границы [9] при напряженности постоянного электрического поля  $5$  В/м в  $0,9$  % растворе NaCl.

В качестве адсорбатов использовали:

- 1) противоопухолевые препараты — гидрохлорид доксорубина ( $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_{11}\cdot\text{HCl}$ ), гидрохлорид гемцитабина (гемзар,  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\cdot\text{HCl}$ ), фторурацил ( $\text{NaC}_4\text{H}_3\text{FN}_2\text{O}_2$ ), циклофосфан ( $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ );
- 2) катионный краситель (метиленовый голубой,  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$ );

3) анионный краситель (эозин,  $\text{Na}_2\text{C}_{20}\text{H}_6\text{O}_5\text{Br}_4$ ).

При изучении адсорбционных свойств использовали статический метод сорбции из растворов. Адсорбцию проводили при 20 °С в течении 48 ч. Исходную и равновесную концентрации адсорбатов определяли фотометрически с использованием спектрофотометра Apel PD-300UV при аналитических длинах волн: для доксорубина — 490 нм, гемзара — 270 нм, фторурацила — 265 нм, циклофосфана — 200 нм, метиленового голубого — 587 нм, эозина — 490 нм. По результатам исследований были получены изотермы адсорбции, определена максимальная сорбционная емкость  $A_{\infty}$  образцов и константа сорбционного равновесия  $K$ . Для оценки значения энергии активации адсорбции  $E_{\text{ак}}$  на примере доксорубина были измерены величины адсорбции  $A$  при 20, 30, 37 и 50 °С за одно и то же время — 30 мин при исходной концентрации адсорбата 100 мг/л. Значение энергии активации  $E_a$  оценивалось по уравнению Аррениуса в координатах  $\ln V_{\text{адс}} - 1/T$  ( $V_{\text{адс}}$  — скорость адсорбции) при степени заполнения поверхности не более 10 %.

Для определения возможного характера взаимодействия препарата и носителя были записаны инфракрасные спектры диффузного отражения (ИКС) индивидуальных препаратов, исходных образцов носителей и образцов с адсорбированными веществами. Спектры были получены с использованием ИК-спектрометра Nicolet 5700 в диапазоне 400...4000  $\text{см}^{-1}$ .

Для определения прочности адсорбционного поверхностных соединений были проведены эксперименты по десорбции адсорбатов. Для этого 100 мг высушенных образцов с адсорбированным веществом помещали в 50 мл в 0,9 % раствор хлорида натрия. Полученные суспензии термостатировали при 37...60 °С в течении 5 сут, с периодичностью 2...3 ч, проводили фотометрическое определение адсорбатов в растворе. В качестве критерия оценки прочности адсорбированного комплекса количество десорбированного адсорбата в течение 2 ч.

## Результаты и их обсуждение

### 1. Свойства адсорбента

Согласно ранее полученным данным [13, 14], используемый образец является многофазным композиционным материалом, включающим в свой состав фазы  $\alpha$ -Fe (33 об. %), FeC (9,6 об. %) и  $\text{Fe}_3\text{C}$  (54,3 об. %). Кроме того, по данным электронно-дифракционного анализа на поверхности частиц имеется фаза гексагонального графита. Размеры частиц по данным электронной микроскопии лежат в пределах 80...120 нм. Площадь удельной поверхности составляет 55  $\text{м}^2/\text{г}$ .

Исследование поверхности адсорбента методом ИКС показало, что прокаливание при 150 °С приводит к формированию поверхностных фаз оксидов железа. Это подтверждается наличием полосы поглощения в области 450...550  $\text{см}^{-1}$  (рис. 1, а). Для непрогретого образца в данном диапазоне отсутствуют какие-либо характеристические полосы по-

глощения. Кроме того, поверхность образца гидратирована, о чем свидетельствует широкая полоса (3400...1900  $\text{см}^{-1}$ ), характерная для поверхностных гидроксильных групп, формируемых при образовании координационных соединений с участием электроноакцепторных атомов металлов и молекул воды [16].

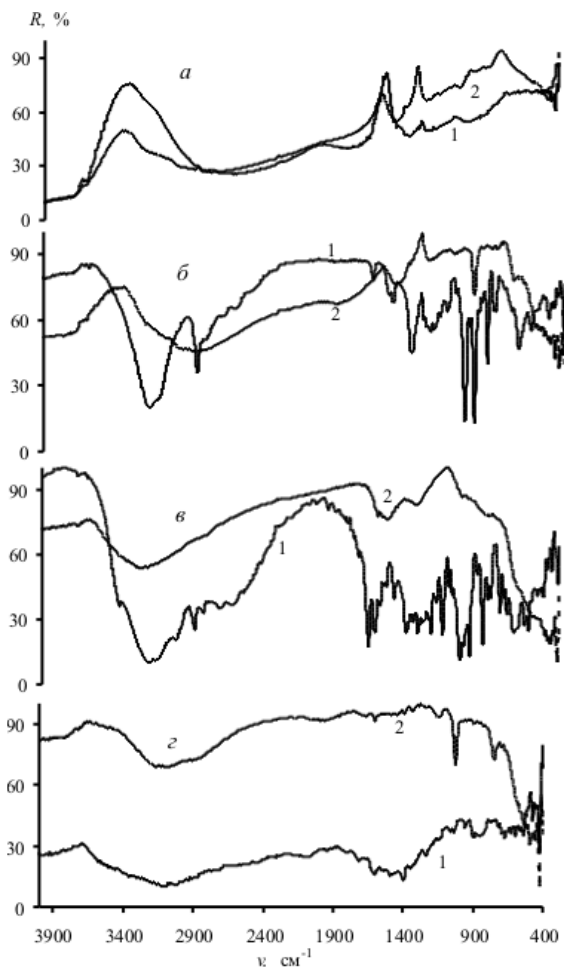
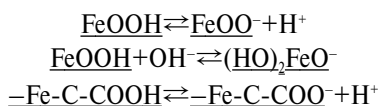


Рис. 1. ИК-спектры диффузного отражения: а) индивидуального нанопорошка прогретого при 60 °С (1), прогретого при 150 °С (2); б) доксорубина (1), нанопорошка с адсорбированным доксорубином (2); в) гемзара (1), нанопорошка с адсорбированным гемзаром (2); г) метиленового голубого (1), нанопорошка с адсорбированным метиленовым голубым (2)

Определение электро-кинетического потенциала, проведенное в изоионном состоянии, то есть в условиях, когда равновесие определяется только диссоциацией воды и твердой фазы, показало, что частицы образца заряжены отрицательно, причём абсолютное значение  $\xi$ -потенциала составляет –71 мВ (таблица). Необходимо отметить, что по данным фотометрического анализа с сульфосалициловой кислотой, проведенного по стандартной методике [17], в центрифугате водной суспензии отсутствуют ионы железа. В связи с этим, заряд поверхности и сорбционные свойства определяются процессами диссоциации или адсорбции поверхностных гидроксильных групп (подчёркнута твёрдая фаза):



**Таблица.** Сорбционные характеристики и заряд поверхности железокарбидных наночастиц (ЖКН)

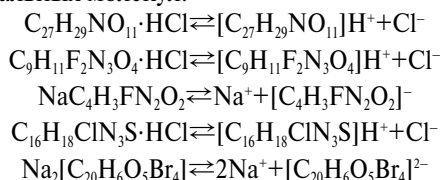
Образец	М адсорбата, г/моль	Сорбционные характеристики			ξ-потенциал, мВ
		A, мкмоль	K, л/мкмоль	Количество десорбированного вещества, %	
ЖКН+H <sup>+</sup>	1	–	–	–	–71*
ЖКН+доксорубин	543	82,6	0,796	0	+22**
ЖКН+гемзар	282	416,6	0,0052	5,2	+34**
ЖКН+метиленовый голубой	319,5	115,0	0,11	0,45	+35**
ЖКН+эозин	486	0	–	–	–
ЖКН+фторурацил	130	0	–	–	–
ЖКН+циклофосфан	261	0	–	–	–

\* В изоионном состоянии.

\*\* Для максимальной степени заполнения адсорбатом.

## 2. Адсорбционные свойства

В соответствии со структурой используемых адсорбатов доксорубин, гемзар и метиленовый голубой в водном растворе диссоциируют с образованием крупных органических катионов. Фторурацил и эозин растворяются в воде с формированием органических анионов, а циклофосфан — электро-нейтральных молекул:



Из представленных в таблице адсорбционных данных видно, что для катионных адсорбатов характерны высокие значения сорбции. Электронейтральные и анионные формы адсорбатов не сорбируются. Таким образом, процессы адсорбции по значениям зарядов поверхности и органических ионов соответствуют электростатическому механизму.

При адсорбции катионных форм адсорбатов для установления адсорбционного равновесия требуется не менее 48 ч, что может быть связано с наличием диффузионного и кулоновского барьеров, возникающих при прохождении органических катионов через одноименно заряженный диффузный слой Гуи-Чепмена и/или с химическим превращением при хемосорбции. Экспериментальное значение энергии активации адсорбции составило 32 кДж/моль — значение промежуточное между энергией активации диффузионно лимитированного процесса (около 5...10 кДж/моль) и активационного барьера хемосорбционных процессов

(который может составлять до 40 кДж/моль — для адсорбции при комнатных температурах) [9, 18]. В связи с этим следует отметить, что отнесение экспериментальной  $E_a$  к определенной элементарной стадии в большинстве случаев некорректно в связи с трудностями её выделения.

При достижении максимального значения адсорбции для всех систем происходит изменение не только величины, но и знака ξ-потенциала (таблица). Причиной переполюсовки может быть только адсорбция ионов по неэлектростатическому механизму (образование вандерваальсовых, водородных, ковалентных-обменных и ковалентных донорно-акцепторных связей). В то же время вся совокупность данных свидетельствует об определяющей роли заряда поверхности в адсорбции, так как на отрицательно заряженной поверхности адсорбируются только катионные формы лекарственных препаратов и крупных органических молекул. О том же свидетельствуют косвенные данные, приведенные в работах [7, 8]. Действительно, эффективная сорбция доксорубина (катион) наблюдается только при модификации ферромагнитных частиц ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , который обычно имеет положительный заряд поверхности) хлорид- или фосфат-ионами, которые, вероятно, изменяют положительный заряд поверхности на отрицательный.

Исследование равновесных характеристик сорбционных процессов показало, что изотермы для доксорубина, гемзара и метиленового голубого имеют ленгмюровский характер (рис. 2). Изотермы такого типа наблюдаются в тех случаях, когда адсорбция обусловлена образованием химических соединений, либо ионным обменом [19]. Восходящий начальный участок на изотерме соответствует заполнению сильных активных центров. Разное количество сорбированного вещества может быть связано, как с размерами молекулы, о котором можно судить по молекулярной массе, приведенной в таблице, так и с различной природой и концентрацией активных центров.

Изучение прочности сорбционной связи показало, что для доксорубина десорбция не наблюдается при 60 °С в течении 2...3 ч. При увеличении времени десорбции свыше 24 ч в спектрах раствора отмечается появление слабой характеристической полосы доксорубина, но содержание доксорубина не превышало 0,2...0,3 мкмоль/л, причем концентрация препарата не изменялась в течение последующих 72 ч. Это значение концентрации соответствует десорбции 1...2 % от первоначально адсорбированного доксорубина.

Следует отметить, что при времени термостатирования более 24 ч становится заметным процесс растворения самого носителя — степень растворения составила 0,05...0,1 %. Поэтому процесс выделения доксорубина в жидкую фазу, возможно, связан не с адсорбционно-десорбционным равновесием, а с необратимыми процессами разрушения адсорбционных центров за счет частичного растворения носителя. Для метиленового голубого после термоста-

тировании в течение 2 ч концентрация адсорбата в растворе не превышала 0,10...0,11 мкмоль/л, что соответствует десорбции 0,45...0,46 %. Для гемзара концентрация десорбированного вещества составила 43,2 мкмоль/л, что соответствует десорбции не более 5,2 %. Эти цифры согласуются со значениями констант сорбционного равновесия  $K$  (таблица), также являющимися характеристиками прочности сорбционной связи.

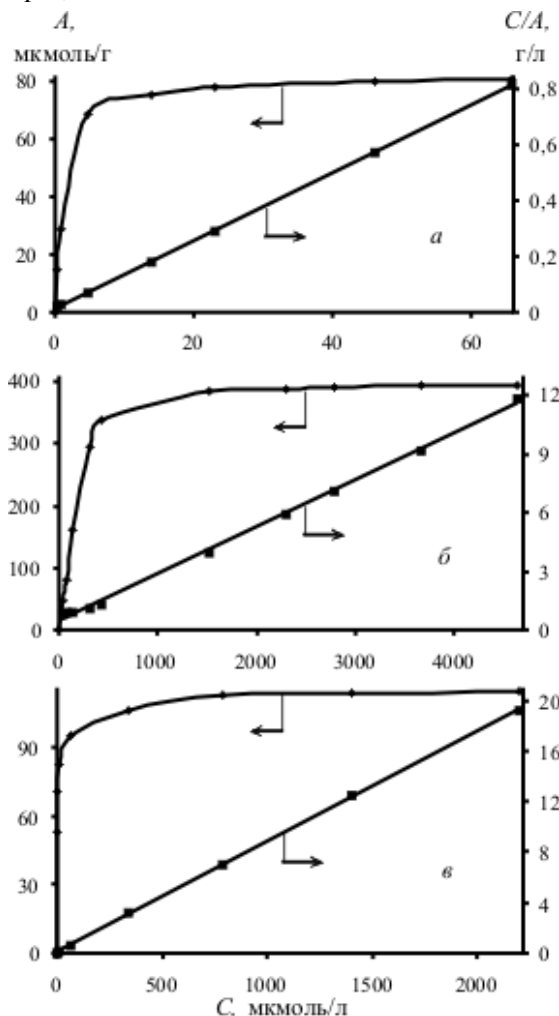
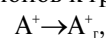


Рис. 2. Изотермы адсорбции: а) доксорубина; б) гемзара; в) метиленового голубого

Изучение поверхностных соединений методом ИК-спектроскопии показало, что в адсорбированном состоянии адсорбаты сохраняют только характеристические полосы поглощения деформационных колебаний связи С-Н (группа полос в области 950...550 и 1020...1030 см<sup>-1</sup>). Отсутствие характеристических полос валентных колебаний карбонильных и амидных групп свидетельствует об их участии в образовании адсорбционной связи. Характерной особенностью ИК-спектров адсорбирован-

ных доксорубина, гемзара и метиленового голубого является смещение широкой полосы в диапазоне 3500...2500 см<sup>-1</sup> в длинноволновую область. Это соответствует формированию поверхностного хелатного комплекса [20]. Очевидно, образование продуктов взаимодействия нанопорошка с доксорубином и гемзаром происходит по донорно-акцепторному механизму с участием неподеленной электронной пары карбонильного кислорода и связанного азота со свободными орбиталями 3d-подуровня железа. Различная прочность сорбционной связи с разными молекулами обусловлена различной дентантостью органических лигандов.

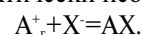
Таким образом, в случае адсорбции крупных органических ионов на заряженной поверхности, лимитирующей стадией является диффузия одновременно заряженных ионов к границе слоя Гуи:



где  $A^+$  – органический катион,  $A^+_{\Gamma}$  – органический катион, находящийся в слое Гуи.

Энергия активации этой стадии складывается из энергии активации диффузии адсорбата и энергии кулоновского отталкивания в диффузном слое Гуи-Чепмена. Так что  $E_{a1} = E_D + zF\xi \approx 17$  кДж/моль.

Вторая стадия (хемосорбция адсорбата) протекает быстро и практически необратимо:



Её энергия активации определяется образованием донорно-акцепторной связи. Так как переход электронной пары карбонильного кислорода и (или) аминогруппы на незанятую d-орбиталь атома железа не требует энергии, то  $E_a$  определяется энергией десорбции молекулы воды.

## Выводы

1. Поверхность железокарбидного адсорбента, синтезированного методом импульсной электроэрозии, при диспергировании железа в гексане, приобретает большой отрицательный заряд (значение  $\xi$ -потенциала –71 мВ).
2. Показано, что на отрицательно заряженных железокарбидных наночастицах адсорбируются только органические катионы. При этом происходит перезарядка поверхности, что указывает на наличие неэлектростатического механизма.
3. ИК-спектроскопические и адсорбционные данные указывают на донорно-акцепторное взаимодействие системы адсорбат-адсорбент.
4. Механизм адсорбции органических ионов может быть представлен последовательностью стадий: электростатического притяжения катиона и его донорно-акцепторного связывания.

Работа выполнена при поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (ГК № П270 от 23.07.2009 г.).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ремпель А.А. Нанотехнологии, свойства и применение наноструктурных материалов // *Успехи химии*. – 2007. – Т. 75. – № 5. – С. 474–500.
2. Duran J.D.G., Arias J.L., Gallardo V., Delgado A.V. Magnetic Colloids as Drug Vehicles // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – V. 97. – № 8. – P. 2948–2983.
3. Lu J., Liong M., Zink J.I., Tamanoi F. Mesoporous Silica Nanoparticles as a Delivery System for Hydrophobic Anticancer Drugs // *Small*. – 2007. – V. 3. – № 8. – P. 1341–1346.
4. Alexiou C., Arnold W., Hulin P., Klein R., Schmidt A., Bergemann C., Parak F.G. Therapeutic Efficacy of Ferrofluid Bound Anticancer Agent // *Magnetohydrodynamics*. – 2008. – № 37. – P. 318–322.
5. Arruebo M., Galan M., Navascues N., Tellez C., Marquina C., Ricardo I.M., Santamaria J. Development of magnetic nanostructured silica-based materials as potential vectors for drug-delivery application // *Chemical Materials*. – 2006. – V. 18. – P. 1911–1919.
6. Goldberg S., Johnston C.T. Mechanisms of arsenic adsorption on amorphous oxides evaluated using macroscopic measurements, vibrational spectroscopy, and surface complexation modeling // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2001. – V. 234. – P. 204–216.
7. Беликов В.Г., Курегян А.Г. Получение продуктов взаимодействия магнетита с лекарственными веществами // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2004. – Т. 38. – № 3. – С. 35–38.
8. Медведева Н.В., Ипатова О.М., Иванов Ю.Д., Дрожжин А.И., Арчаков А.И. Нанобиология и наномедицина // *Биомедицинская химия*. – 2006. – Т. 52. – № 6. – С. 529–546.
9. Фролов Ю.Г. Курс коллоидной химии (Поверхностные явления и дисперсные системы). – М.: Химия, 1982. – 400 с.
10. Даниленко Н.Б., Савельев Г.Г., Яворовский Н.А. и др. Очистка воды от As(V) электроимпульсной обработкой активной металлической загрузки // *Журнал прикладной химии*. – 2005. – Т. 78. – № 10. – С. 1659–1663.
11. Даниленко Н.Б., Савельев Г.Г., Юрмазова Т.А., Яворовский Н.А. Химические реакции при действии импульсных электрических разрядов на активную металлическую загрузку в растворе солей хрома (VI) // *Журнал прикладной химии*. – 2007. – Т. 80. – № 1. – С. 88–93.
12. Даниленко Н.Б., Галанов А.И., Корнев Я.И. и др. Применение импульсных электрических разрядов в водных растворах для получения наноматериалов и их использование для очистки воды // *Нанотехника*. – 2006. – № 4 (8). – С. 81–91.
13. Галанов А.И., Юрмазова Т.А., Савельев Г.Г. и др. Разработка магнитоуправляемой системы для доставки химиопрепаратов на основе наноразмерных частиц железа // *Сибирский онкологический журнал*. – 2008. – № 3 (27). – С. 50–57.
14. Юрмазова Т.А., Галанов А.И., Савельев Г.Г., Яворовский Н.А., Лобанова Г.Л., Митькина В.А. Магнитный носитель для доксорубина и его химическая трансформация в модельных биологических жидкостях // *Известия Томского политехнического университета*. – 2009. – Т. 314. – № 3. – С. 50–54.
15. Даниленко Н.Б., Савельев Г.Г., Яворовский Н.А., Юрмазова Т.А., Галанов А.И., Балухтин П.В. Изучение состава и кинетики образования продуктов эрозии металлической загрузки электроразрядного реактора // *Журнал прикладной химии*. – 2005. – Т. 75. – № 9. – С. 1463–1468.
16. Болдырев А.И. Инфракрасные спектры минералов. – М.: Недра, 1976. – 199 с.
17. Лурье Ю. Ю., Рыбникова А.И. Химический анализ производственных сточных вод. – М.: Химия, 1974. – 354 с.
18. Дельмон Б. Кинетика гетерогенных реакций. – М.: Мир, 1972. – 556 с.
19. Сидорова М.П., Желдаков И.Л., Копал Л.К., Богданова Н.Ф., Ермакова Л.Э., Бобров П.В. Оксидные структуры на кремнеземных подложках: синтез и исследование коллоидно-химическими и физическими методами // *Вестник С.-Петербургского университета*. – 2005. – № 3. – С. 54–63.
20. Казичина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. – М.: Высшая школа, 1971. – 264 с.

Поступила 05.07.2010 г.

УДК 544.54;544.55

## ПЛАЗМОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ НАНОДИСПЕРСНЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ ОКСИДОВ

Е.А. Гриняева, Б.Ш. Кочкоров, Д.В. Пономарев, Р.В. Сазонов, Г.Е. Холодная

Томский политехнический университет  
E-mail: galina\_holodnaya@mail.ru; sazonn@mail.ru

Представлены результаты исследования свойств композиционного наноразмерного порошка  $(\text{TiO}_2)_x(\text{SiO}_2)_{1-x}$ . Порошки синтезированы в цепном плазмохимическом процессе, инициируемом импульсным электронным пучком. Порошки  $(\text{TiO}_2)_x(\text{SiO}_2)_{1-x}$  состоят из частиц сферической формы диаметром 20...100 нм. Для всех композиционных порошков характерно наличие связи Si-O-Ti.

### Ключевые слова:

Нанодисперсные оксиды, композиционный материал, цепной плазмохимический синтез.

### Key words:

Nanodispersed oxides, composition material, chain plasmachemical synthesis.

В настоящее время ведется поиск нового поколения катализаторов с высокой селективностью, которые эффективны под воздействием солнечного излучения в видимой области спектра. Наряду с

нанодисперсными  $\text{TiO}_2$  и  $\text{SiO}_2$  большой интерес представляет композиционный материал на их основе. Многие полезные качества  $\text{TiO}_2$ , такие как фотокаталитическая активность, высокая отража-